Docteur G. MOIGNEAU
de la Faculté de Médecine de Paris

228

Evolution et Tendances Actuelles de la Thérapeutique Endocrinienne

— PARIS —
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain
—
1930

Evolution et Tendances Actuelles de la Thérapeutique Endocrinienne

Docteur G. MOIGNEAU
de la Faculté de Médecine de Paris

Evolution et Tendances Actuelles de la Thérapeutique Endocrinienne

— PARIS —
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain
—
1930

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ACHARD

Professeur à la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Cochin

Hommage respectueux et remerciements.

À MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur SERGENT.

Monsieur le Professeur BROCA (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur ROBINEAU.

Monsieur le Professeur RIBIERRE (*in memoriam*)

Monsieur le Docteur AVIRAGUET.

Monsieur le Professeur CARNOT.

Monsieur le Docteur RAVAUT.

Monsieur le Professeur TEISSIER.

Monsieur le Docteur CATHALA.

Monsieur le Professeur GUILLAIN.

A MES MAITRES DANS LES ASILES DE LA SEINE

Monsieur le Docteur BEAUDOIN.

Monsieur le Docteur BONNET.

INTRODUCTION

Depuis que la notion des secrétions internes a passé du domaine de l'anatomie et de la physiologie dans la médecine pratique, depuis 40 ans environ, elle s'est montrée extrêmement fertile en applications cliniques et thérapeutiques. L'endocrinologie, née des travaux de Claude Bernard et de Brown-Séquard, doit à la méthode expérimentale beaucoup plus que tout le reste de la médecine. En effet, si les premiers pas de son enfance ont été conduits par les sciences morphologiques et la méthode anatomo-clinique, le véritable rôle des sécrétions internes a été tout entier mis en évidence par la physiologie.

Les anatomistes comme Théophile de Bordeu, Henle, et Koelliker ont montré l'existence de glandes sans conduit excréteur dès le XVIII[e] siècle, les cliniciens comme par exemple Addison a trouvé des lésions des capsules surrénales dans le syndrome qui porte son nom, mais il a fallu l'avènement de la méthode expérimentale avec Cl. Bernard pour donner à ces faits une signification

fonctionnelle : la notion des sécrétions internes. Si l'idée de ces sécrétions depuis Cl. Bernard a subi une évolutionn si extraordinaire, c'est uniquement grâce à la Physiologie avec Brown-Séquard, Gley, Hallion, Schafer, etc.

Les faits du passé montrent d'ailleurs le chemin de l'avenir. Lendocrinologie nous a aidé à comprendre le réseau riche et complexe qui unit les organes en vue de l'accomplissement des fonctions. De même c'est l'endocrinologie qui devrait bénéficier le plus d'une compréhension physiologique et non point morphologique ; pour comprendre la signification des sécrétions internes il est indispensable de considérer des fonctions et non pas des organes.

Malheureusement l'esprit anatomique a été trop longtemps l'esprit médical par excellence pour pouvoir nous en débarasser si facilement. L'idéal du médecin a toujours été et reste encore la possibilité de « voir » une lésion par l'analyse des symptômes. Nous ne voulons pas méconnaître les immenses mérites de cette manière de voir, résultat de la pénétration dans le public médical de la méthode anatomo - clinique du grand Laennec. C'est grâce à cette méthode que la médecine est sortie des tâtonnements obscurs et confus de l'empirisme pour devenir une véritable science. Mais la médecine telle que l'a conçue Laennec a donné tout ce qu'on était en droit d'en attendre. Pasteur et Claude Bernard ont passé par là et si leurs travaux ont confirmé les acquisitions de l'anatomo-clinique, ils ont d'autre part ou-

vert des horizons nouveaux nécessitant une compréhension nouvelle des rapports du symptôme et de la maladie.

Cette compréhension nouvelle est surtout nécessaire pour l'endocrinologie et nous croyons que, si celle-ci n'a pas donné jusqu'ici les résultats pratiques que pouvait faire prévoir le prodigieux développement de cette jeune science au point de vue biologique, c'est en grande partie à cause d'une prépondérance anatomique de l'esprit médical. Le médecin a tendance à envisager chaque glande endocrine en lui-même, comme il envisage une lésion pulmonaire ou nerveuse. Si cet esprit reste encore pratiquement applicable à ces derniers cas, il échoue certainement quand on veut l'appliquer aux sécrétions internes.

Après Brown-Séquard nous voyons dans l'histoire des sécrétions internes une singulière dissociation, dissociation entre la science pure et la médecine. Déjà avec la communication du 1er juin 1889, de Brown-Séquard sur l'action du suc testiculaire chez l'homme, l'endocrinologie qui chez Claude Bernard repose sur des bases expérimentales si solides, s'engage dans une voie peu sûre. Il est curieux de constater avec Gley et Swale Vincent que les travaux de Cl. Bernard que l'on peut compter parmi les pierres fondamentales les plus solides de l'édifice physiologique, aient eu si peu de retentissement, alors que les essais à peine ébauchés de Brown-Séquard ont servi de point de départ à une branche de la thérapeutique ayant pris une extension formidable en si peu de temps.

Dès lors la séparation entre la physiologie des sécrétions internes et l'endocrinologie clinique et thérapeutique fut accomplie. Nous ne nous occupons pas dans le présent travail de la science des sécrétions internes, notre but est de retracer l'évolution de la thérapeutique endocriniene afin de tirer de son passé des indications pratiques.

Nous voulons insister ici, et ce sera l'objet du *premier chapitre* sur ce que la thérapeutique employant des glandes à sécrétions internes ou leurs produits est utilisée depuis les origines de la médecine. La pratique de l'endocrinologie a donc de beaucoup précédé la naissance de la notion des sécrétions internes. Cette notion scientifique devrait être la base de l'endocrinothérapie moderne que nous essaierons de synthétiser dans le *deuxième chapitre*, au cours de cette synthèse nous serons obligés de constater que l'époque de l'empirisme et des hypothèses gratuites survit encore dans le présent. Les liens entre la science et la clinique sont lâches, à peine un fait est-il ébauché par un physiologiste, l'application thérapeutique en est aussitôt achevée et désormais celle-ci va évoluer pour son propre compte. Pourtant quel est le domaine de la médecine ou il ne soit plus vrai que « le travail du médecin doit commencer quand la découverte physiologique est achevée » (Porak).

Les cadres de notre travail ne nous permettent pas de faire une critique méthodique de la thérapeutique par les sécrétions internes, elle a été faite par de nombreux auteurs notamment Gley, en France, nous insisterons

particulièrement sur l'extension excessive qu'a prise l'opothérapie sur les autres procédés endocrinothérapiques. Notre *troisième chapitre* sera destiné à montrer l'avantage à employer dans certains cas bien déterminés à la place de l'extrait d'une glande les humeurs totales d'un animal. Ce procédé appelé chymothérapie n'a pas pour lui seulement d'être plus physiologique, mais il compte de sérieux succès à son actif. Nous oserons presque faire une comparaison en mettant en parallèle l'opothérapie avec les vaccins et la chymothérapie avec les sérums. Cette comparaison nous paraît d'autant plus juste que chacun des procédés possède des indications propes et ne pourrait avoir la prétention de supplanter l'autre.

CHAPITRE PREMIER

L'ENDOCRINOTHÉRAPIE
avant BROWN-SÉQUARD

Il peut sembler étrange de parler d'endocrinothérapie avant que la notion même des sécrétions internes soit née, aussi sera-t-il nécesaire de donner quelques considérations générales sur ce que l'on entend par ce *terme*.

L'endocrinothérapie est un procédé thérapeutique qui tire profit des propriétés curatives des glandes à sécrétions internes ou de leurs produits de sécrétion. Il est évident que l'existence des glandes à sécrétions internes a été complètement ignorée jusqu'au XVII[e] siècle, et qu'elle n'a été en réalité découverte que par CLAUDE BERNARD. Mais ceci n'empêche nullement que ces glandes et leurs produits aient été utilisées bien avant l'époque moderne. Il nous semble que l'on peut distinguer schématiquement trois époques dans l'histoire de la thérapeutique endocrinienne :

1° Depuis les origines de la médecine jusqu'au début des hypothèses presque scientifiques, notamment celle des fermentations née vers 1650 ;

2° L'ère des tâtonnements pendant laquelle on voit apparaître peu à peu quelques données physiologiques (sous forme d'hypothèses à moitié métaphysiques encore), anatomiques et cliniques. En réalité cette époque si elle est importante à individualiser au point de vue de la naissance de la notion endocrinienne, apporte très peu à la thérapeutique. Au contraire avec le progrès des idées scientifiques on assiste à une disparition progressive de presque tous les médicaments d'origine animale.

3° Au moment où débute la troisième phase de l'évolution de l'endocrinothérapie, c'est-à-dire, pour donner une date précise, en 1889, on peut faire table rase de tout le passé de cette méthode, à peu près complètement disparue de la pratique médicale.

a) L'ENDOCRINOTHÉRAPIE DE LA MÉDECINE ANTIQUE ET MÉDIÉVALE

Il nous semble logique de réunir ces deux époques dans le même chapitre. La médecine au moyen-âge n'a absolument rien produit de neuf et nous constaterons aisément que tous les produits endocriniens qu'elle emploie se retrouvent dans la pharmacopée des grecs et des romains.

On qualifie volontiers la médecine des anciens d' « empirique » avec pas mal de mépris. En réalité il ne semble pas que l'empirisme ait été le principe de la médication primitive. Tout porte à croire que bien au

contraire la médecine soit née d'une conception mystique que l'homme primitif s'était faite du pouvoir guérisseur de certaines divinités. N'oublions pas que les premiers médecins étaient des prêtres, tout au moins chez le peuple qui nous montre la première organisation médicale chez les Grecs. Il y a tout lieu de croire que le principe directeur de la médecine des anciens était la croyance de la maladie-fléau, châtiment d'une divinité offensée. Nous en voyons de nombreux exemples en Homère. Si la maladie nous est envoyée par les dieux, il semble logique d'admettre que nous pouvons en guérir en apaisant les dieux irrités. Le premier procédé thérapeutique fut certainement l'expiation, le sacrifice et la prière. La médecine n'est née qu'au moment où l'efficacité des manœuvres expiatoires était mise en doute. Mais le premier principe de la médecine reste encore empreint de mysticisme. Le remède aux maladies nous est donné indirectement par les dieux, nous n'avons qu'à regarder autour de nous, où les dieux ont placé tout ce qu'il faut pour nous guérir. Toutes les matières possédant une vertu curative sont pourvues de signes secrets dont la découverte était la première préoccupation de la médecine. Il nous semble naturel après tout ce que nous venons de dire que les animaux ont été les premiers à être rangés dans l'arsenal thérapeutique. La puissance divine se manifeste tout particulièrement chez les animaux, chacun des dieux possède son animal qui le symbolise qui devient son emblème et parfois arrive à se substituer complètement à la divinité. La croyance

dans le pouvoir curateur de certains animaux, née de la conception d'animal-divinité influait bien entendu uniquement *sur le choix de l'espèce animale*, question qui ne nous intéresse pas beaucoup au point de vue de la thérapeutique endocrinienne. Ce choix, si les principes de la médecine ont pu se modifier un peu, reste toujours sous la dépendance de quelque conception mystique. La cervelle des oiseaux reste l'aphrodisiaque le plus réputé jusqu'au XVIII[e] siècle. Le choix de l'animal : un oiseau, a été probablement déterminé par la colombe, emblème de Vénus. Evidemment la cause première de ce choix n'était plus présente à l'esprit quand on a recommandé aussi bien le moineau que le pigeon. Du reste les vertus thérapeutiques de l'espèce animale ont été plus tard considérées d'un point de vue empirique. Nous lisons en ALBERT LE GRAND. « Quand on veut donner l'amour on cherche l'animal qui est le plus chaud, à l'heure à laquelle il est le plus vigoureux dans l'accouplement, parce que pour lors il a le plus de force au combat amoureux... »

Le taureau (Recueils hippocratiques), le bouc (Serapion) furent recommandés comme aphrodisiaques.

Le mode de préparation de l'animal fut d'abord réglé de même par les principes religieux. Nous voyons en effet, que les influences astrales y jouaient un très grand rôle. La propriété curative d'un animal ne s'exerçait qu'à certains moments , selon les conjonctions stellaires. L'influence astrologique persiste pendant longtemps sur la médecine, mais plus tard d'autres points de vue vont

s'exercer sur la préparation de l'animal. Arétée de Cappadoce à la fin du 1er siècle préconise pour le traitement de la goutte la viande d'un animal nourri avec des iris, plante à laquelle on attribuait des propriétés curatives dans cette maladie. Nous voyons là l'ancêtre de tous nos procédés thérapeutiques basés sur les propriétés curatives des organes et des humeurs d'un animal préparé dans ce but. L'idée de la préparation des animaux sera repris par les Arabes, héritiers directs de la doctrine d'Hippocrate et de Galien, et nous lisons en Mésué l'Ancien : « l'évangéliste des médecins » des détails innombrables et d'une grande précision sur la manière de les préparer dans chaque maladie.

Le moment où l'on tue l'animal pour prélever les parties utilisées avait une très grande importance et si au début celui-ci était réglé uniquement par des rites religieux nous avons vu qu'Albert le Grand le fixe en partant d'un point de vue presque scientifique. Du reste déjà Dioscoride d'Anazarbe au 1er siècle avait précisé qu'il fallait tuer les oiseaux dont la cervelle devait servir d'aphrodisiaque, au moment de l'orgasme génital.

Tout au début de la médication animale, où la vertu curative dépendait surtout de l'espèce animale on administrait des animaux entiers en application externe où en ingestion, on ne pourrait guère qualifier ce procédé d'endocrinothérapie et si nous nous en sommes occupé c'est uniquement pour montrer les origines de notre sujet. La véritable médication par les sécrétions internes ne s'est faite qu'au moment où l'on s'est adressé à *des orga-*

nes ou à des humeurs. Quelle était l'idée première de ce procédé ? Nous croyons avec beaucoup d'auteurs que l'organothérapie des anciens était basée sur le principe des similitudes. A l'origine c'est un principe mystique : les dieux veulent nous montrer les remèdes des maladies par un caractère commun ou similaire des deux. Il est facile à concevoir que le principe du « *similia similibus* », a trouvé un terrain d'application extrêmement vaste dans le règne animal. On n'avait qu'à administrer pour guérir la maladie d'un organe, l'organe similaire d'un animal. Mais ce principe d'origine mystique, tout en restant identique à lui-même, a subi une évolution singulière Le fait de suppléer à la déficience d'un organe par l'administration d'un extrait de celui-ci est loin de nous sembler absurde actuellement, en outre sur un terrain différent nous combattons journellement les microbes par ces mêmes microbes, sans insister sur la médecine homéopathique qui reste fidèle à la loi des similitudes en la généralisant à toute la médecine. Bref, l'endocrinothérapie de toute l'époque pré scientifique est essentiellement dominée par la loi des similitudes, que nous pouvons dans le cas particulier par un terme plus moderne appeler le principe de l'homostimulation des organes.

Des glandes auxquelles nous reconnaissons actuellement une sécrétion interne, le testicule, le foie, la rate furent couramment employés.

Sérapion au III^e^ siècle avant J.-C préconise le *testicule* de bouc et de sanglier non seulement comme aphrodisiaque, mais dans la phtisie et la cachexie. Dioscoride

vante les effets du testicule de chien. Matthiole (XVI^e s.), emploie les testicules du poulet vierge. Van Helmont en 1655, utilise déjà tout comme Brown-Séquard le « sang des testicules du bouc », c'est-à-dire le suc testiculaire fondant ainsi l'opothérapie dans le sens étymologique du mot. Il lui reconnaît des propriétés sudorifiques, apéritives, il accroît la résistance de l'organisme aux venins, dissout le sang caillé dans la plèvre, etc.

Le foïe apparaît dans la matière médicale avec Celse (40 avant J.-C.). Il emploie le foie de renard dans l'asthme. Dioscoride emploie le foie d'âne rôti contre le flux hépatique et l'hydropisie.

La rate de bœuf a été très largement employée dans tous les gonflements de cet organe (Celse, Rufus, d'Ephèse, Nicolas de Myrepse, etc.).

Quant aux organes dont la sécrétion interne est problématique aujourd'hui un grand nombre d'entre-eux ont été utilisés par les anciens.

Le poumon de renard est utilisé par Celse dans les affections pulmonaires, Pline le mentionne également comme un remède très répandu de l'époque . On le retrouve dans toutes les pharmacopées jusque dans le Codex de 1866, qui mentionne encore « le sirop de mou de veau ».

L'hopothérapie cardiaque qui tend à renaître de nos jours est déjà mentionnée chez les Arabes qui donnaient du cœur de lion pour faire naître le courage. Ce n'est que l'école de Salerne qui l'emploie dans les maladies du

cœur, sous la forme de « l'os du cœur du cerf ». Cette « antidote » des cardiaques a joui d'une faveur extraordinaire pendant plusieurs siècles, Jean de Fernel en 1558, écrit que « l'os qui se trouve au cœur du cerf, fortifie le cœur de l'homme par quelque ressemblance de substance ». Au début du XVII[e] siècle sa renommée diminue et on tend à le remplacer par le cœur de porc. Joseph du Chêne de la Violette en 1624 le range parmi les « remèdes communs et vulgaires qui conviennent à des personnes communes et vulgaires ».

Les origines de *l'opothérapie rénale* remontent jusqu'à Mésué l'Ancien, qui fait manger du rognon aux néphritiques. Nous avons vu l'emploi de la cervelle des oiseaux. Un curieux procédé organothérapique est recommandé par Avicenne, qui conseille l'emploi de tétines de brebis comme galactogogue.

Nous insisterons ici particulièrement sur l'usage très répandu des humeurs animales dans la médecine ancienne. Certains de ces procédés de thérapeutique humorale présentent déjà des ressemblances frappantes avec quelques-uns de nos procédés modernes. Les liquides organiques les plus employés sont le sang, l'urine, le sperme et la bile. On trouve dans les auteurs en outre des indications pour les excréments, le cérumen des oreilles et la salive sur lesquelles nous n'insisterons pas.

Le sang est déjà employé dans les temples d'Esculape ; on fait boire du sang de taureau aux phtisiques et aux cachectiques. Les atteintes graves de l'état général restèrent toujours les principales indications de l'hémo-

thérapie ancienne. En outre nous voyons le sang de tortue être conseillé par Sérapion contre l'épilepsie ? Celse recommande pour le même usage le sang de gladiateur. Le sang de chauve-souris fait partie de l'arsenal thérapeutique de Xénocrate d'Aphrodisie, le médecin de Néron, En Pline nous voyons à quel point la médication sanguine était répandue chez les Romains. Le sang de gladiateur en dehors de son usage dans l'épilepsie est conseillé comme aphrodisiaque et pour suppléer aux forces défaillantes des vieillards. Les indications respectives du sang des divers animaux sont précisées ainsi qu'il suit : le sang de chevreau arrête les hémoptysies, celui de l'éléphant est le remède souverain des arthrites, le sang du cerf est bon pour la dysenterie, par contre celui de la chèvre combat la constipation, etc.

Pendant le moyen-âge le sang reste un médicament très employé, mais au lieu de faire boire du sang frais on utilise le sang desséché. Les principales indications du sang sont la faiblesse générale et le calcul. Avicienne conseille le sang desséché de bouc dans les calaculs de la vessie. Nicolas de Myrepse qui nous a transmis la tradition Salernitaine recommande également la sang desséché qui aurait les propriétés thérapeutiques les plus variées selon l'animal considéré. Quelques siècles plus tard Paracelse, qui a voulu rompre avec la tradition reste cependant encore fidèle à l'hémothérapie, il recommande le sang comme particulièrement actif dans les hémorragies. Jean Fernel donne des précisions sur le choix et la préparation de l'animal dont on veut em-

ployer le sang. Il recommande de prendre un bouc de quatre ans qui a été nourri de bonnes herbes apéritives et diurétiques et de vin blanc.

Nous trouvons des passages étonnants dans l'ouvrage de Liébault datant de 1573. Ce médecin vante les effets merveilleux de « l'eau du sang humain ». Ce liquide qui doit être identique à ce que nous appelons le sérum sanguin aujourd'hui serait capable de faire revivre un homme mort, pas pour longtemps, juste le temps de faire ses dernières volontés. On peut presque prendre au sérieux le passage suivant : « Si les vieilles gens en usent tous les jours en petite quantité, ils sentiront soulagement en vieillesse par une allégresse et réjouissance qu'ils auront en leur cœur, à la façon des jeunes gens ».

Au début du XVII[e] siècle naît l'idée de la transfusion du sang qui est évidemment la forme la plus parfaite sinon la plus pratique de l'hémothérapie. Il en est question pour la première fois dans un ouvrage d'Andreas Libavius (*Examen philosophiæ novæ quæ abrogandæ opponitur 1615*). Elle est proposée formellement en 1640, par François Potter à la Société Royale de Médecine de Londres, mais la première transfusion n'aurait été faite qu'en 1654 par Francesco Folli à la cour de Toscane. Ces premières tranfusions ont été faites de l'animal à l'homme et ont bien souvent provoqué des désastres. Aussi une interdiction du pape va faire disparaître bientôt ce procédé jusqu'aux temps tout à fait modernes.

Les propriétés curatives de *l'urine* sont connues depuis les temps les plus reculés. Nous lisons en Hérodote qu'un

roi d'Egypte était guéri de sa cécité par de l'urine, beaucoup plus intéressant est ce que dit Dioscoride sur l'effet diurétique de l'urine chez les hydropiques. Van Helmont fait boire aux parturientes l'urine de leur mari, qui faciliterait beaucoup l'accouchement. L'essence d'urine de vipère était un médicament très répandu au XVII^e^ siècle, Mme de Sévigné la trouvait souveraine contre les maux de tête.

Le sperme était couramment employé par la médecine gréco-romaine en application locale contre les piqûres vénéneuses et surtout comme aphrodisiaque. Schroder à la fin du XVII^e^ siècle, le vante encore comme une « mumie magnétique utile pour donner l'amour mutuellement ».

Enfin la bile est un des médicaments les plus anciens, nous lisons déjà dans la Bible que Tobie fut guéri de sa cécité grâce au fiel de poisson. Les Recueils Hippocratiques donnent une formule de fiel de taureau en suppositoire avec du miel. Celse l'emploie en collutoire sur les angines.

Nous rappelons encore deux produits : le *sang cataménial*, recommandé par Xénocrate comme emménagogue et très souvent employé pendant le moyen-âge. On précise même la préparation ; on administre l'eau de lavage des linges souillés. Il est encore intéressant à noter que Dioscoride donnait de la *présure* dans les dyspepsies.

Avant de passer à la période suivante nous rappelons *l'évolution de la forme pharmacologique* de ces médicaments. Nous avons vu que la première forme d'adminis-

tration était l'animal entier jusqu'au moment ou on reconnaissait les propriétés thérapeutiques distinctes pour chaque organe. Les organes étaient d'abord administrés entiers, crûs ou cuits suivant les préférences du médecin. Au moyen-âge, chez les Salernitains en particulier apparaît l'usage des organes desséchés. Vers la fin du XVI^e^ siècle enfin on trouve de véritables préparations pharmacologiques. Joseph du Chesne de la Violette prescrit déjà des extraits d'organes et dans les pharmacopées de l'époque il y a une surabondance de poudres, d'essences, d'électuaires d'origine animale des plus variées.

b) L'ENDOCRINOTHÉRAPIE DU XVII^e^ JUSQU'A LA FIN DU XIX^e^ SIÈCLE

Au point de vue strictement thérapeutique cette époque caractérise par la régression lente mais extrêmement nette de toute médication d'origine animale. La médecine nouvelle décidée depuis très longtemps de rompre avec les traditions anciennes accomplit peu à peu ce détachement. A l'époque de Louis XIV, un grand nombre de médicaments animaux sont encore employés, mais il n'est pas difficile de constater que leur vogue diminue très sensiblement. La foi des malades qui est la condition nécessaire à l'efficacité de ces drogues d'origine plus ou moins mystique, semble diminuer à la fin du XVII^e^ siècle. La disqualification de la vieille médecine se poursuit activement pendant le XVIII^e^ et au début du XIX^e^ siècle.

Parallèlement à ce travail destructif s'édifie la nouvelle médecine. Les mérites de cette époque qui nous occupe et qui mériterait le nom de véritable période d'incubation de la science moderne, sont généralement méconnus. La raison de cette ingratitude pour les pionniers d'une ère nouvelle, semble être la promiscuité souvent bizarre dans leurs ouvrages des faits scientifiques avec les hypothèses métaphysiques et les vestiges de la vieille médecine.

Ainsi Van Helmont que l'on peut considérer comme un précurseur de la théorie des ferments, présente dans son ouvrage des procédés thérapeutiques des plus fantaisistes. Cependant quand il dit que la sénescence consiste essentiellement en une diminution de ferment, il nous étonne par la hardiesse de sa conception vérifiée tout récemment. La théorie de la fermentation telle qu'elle a été exposée quelques années plus tard par Willis (*De fermentatione*, Londres, 1659) a pour but principal d'expliquer l'harmonie profonde de l'organisme, la synergie des organes pour l'accomplissement d'une fonction, est peut-être la première conception se rapprochant de celle des sécrétions internes. Ce que Willis appelle des ferments, ce ne sont pas exactement les mêmes substances que nous désignons aujourd'hui par ce terme. Ce seraient des corps dont le sang se charge en traversant les organes et que le sang va apporter à tout l'organisme. C'est exactement ce que Claude Bernard devait appeler deux siècles plus tard des sécrétions internes.

Ettmuller en 1689, tire quelques vagues conclusions

thérapeutiques de la théorie des ferments. « L'ovaire et la matrice communiquent au sang un ferment qui occasionne la menstruation... » Il recommande donc les extraits de ces organes comme emménagogue. Mais à côté de cette conception géniale de l'opothérapie ovarienne et testiculaire, car il prescrit également « le sang et les testicules du cerf au point de sauter sur la biche », l'application des ferments en thérapeutique ont conduit à des préparations médicamenteuses qui font sourire aujourd'hui. D'ailleurs ce sont tout particulirement les glandes génitales qui ont attiré l'attention de fermentistes. Pour Rouvière (1669) celles-ci seraient les corps les plus riches en ferment de tout l'organisme.

Parallèlement à ces suppositions d'ordre physiologique, une autre série de faits viennent peu à peu les appuyer, ce sont des constatations anatomiques notamment de Warthon concernant les capsules surrénales. N'oublions pas que pendant longtemps l'anatomie fut la seule véritable science biologique, car elle n'admettait pas l'hypothèse, si facile pour les savants de l'époque.

Les séries : physiologique et morphologique se rejoignent chez Théophile de Bordeu qui en 1751 publie ses « *Recherches anatomiques sur les glandes* ». Il y montre la présence dans l'organisme de glandes sans conduit excréteur, et que d'autre part « le sang roule toujours dans son sein des extraits de toutes les parties organiques », mais il ne fait aucun rapprochement entre ces deux ordres de constatations.

A la fin du XVIII[e] siècle, l'organothérapie est tombée complètement dans l'oubli. Les progrès de la chimie mettent un grand nombre de médicaments minéraux à la disposition des médecins, d'autre part on commence à découvrir les principes actifs des plantes. Mais l'idée des sécrétions internes continue à évoluer lentement. Claude Bernard enfin par la méthode expérimentale révèle d'un seul coup la signification biologique de tous les faits et d'hypothèses accumulés par ses précurseurs. Il écrit en 1859 : « Il est hors de doute que ces organes modifient le sang et qu'il se rencontre dans le sang qui en sort des produits qui ne s'y trouvaient pas à l'entrée. On peut donc considérer que c'est l'union de toutes ces sécrétions qui constitue le sang, qu'on devrait suivant moi, considérer comme un véritable produit de sécrétion interne. « L'idée que Claude Bernard s'est faite des sécrétions internes n'est pas comme nous voyons absolument identique à celle qui est généralement admise aujourd'hui. Le premier exemple de sécrétion interne était la fonction glycogénique du foie, sécrétion d'une substance à peu près purement nutritive. Dans l'esprit de Claude Bernard les glandes à sécrétion interne seraient uniquement chargées à transformer les produits de la digestion en substances directement utilisables par nos cellules. Cette conception ne pouvait évidemment pas avoir d'application thérapeutique, aussi le silence règne-t-il sur la question jusqu'en 1889, quand Brown-Séquard établit le trait d'union entre la notion théorique des sécrétions internes et ses applications pratiques possi-

bles. Il est curieux de constater que les faits de haute importance découverts pendant la seconde moitié du XIX[e] siècle concernant certaines glandes n'ont pas été rapprochés de la conception de Claude Bernard. En 1856 Brown-Séquard découvre la fonction antitoxique des capsules surrénales, en 1859, Schiff constate les troubles consécutifs à l'extirpation du corps thyroïde, faits confirmés en 1884 par Reverdin et Kocher. Ni Claude Bernard lui-même, ni ces auteurs n'ont pas pensé qu'il s'agisse là des phénomènes de sécrétion interne.

A la fin de cette revue historique sommaire il nous semble que l'endocrinothérapie moderne tire ses origines de deux sources totalement distinctes, indépendantes et même de tendances contraires : la médication animale fort répandue dans la vieille médecine d'origine d'abord mystique, puis empirique, et la notion purement scientifique des sécrétions internes longuement préparée et définitivement exposée par Claude Bernard.

CHAPITRE II

L'ENDOCRINOTHÉRAPIE MODERNE

Un champ immense s'ouvre aux praticiens qui voudront employer les liquides extraits des divers tissus », dit Brown-Séquard dans sa communication du 1er juin 1889, sur l'action du suc testiculaire. En effet, les faits rapportés par cet auteur, fortement critiqués et critiquables, étant basés sur les phénomènes purement subjectifs d'une auto-observation, ont donné un coup de fouet à l'évolution de l'endocrinologie. En 1891, Gley et Vassale en même temps découvrent l'opothérapie tyroïdienne, véritable triomphe de la méthode. On connaît l'histoire de l'Adrénaline depuis la constatation par Vulpian dans les surrénales d'une substance se colorant en vert par le perchlorure de fer jusqu'à la synthèse chimique. Encore plus connue est l'épopée de l'insuline depuis les expériences de Von Mering et Minkowski, de Hédon jusqu'aux travaux de Banting et Macloed, pour ne citer que les plus connus. Nous reprendrons par la suite chacun des produits, mais aupa-

ravant il est nécessaire de donner quelques considérations générales sur la méthode.

I. — LES PRINCIPES DE L'ENDOCRINOTHÉRAPIE ACTUELLE

Jusqu'ici nous avons vu quelques principes qui ont dicté ou plutôt justifié ultérieurement l'endocrinothérapie des anciens, c'étaient : l'homostimulation (principe des similitudes), l'hétéro-stimulation (théorie des ferments), enfin l'action nutritive (principe Claude Bernard). Les deux premiers se développent d'une façon extraordinaire pendant la période moderne, tandis que le dernier sera complètement abandonné, n'étant pas, — comme nous l'avons déjà constaté — susceptible d'applications thérapeutiques.

Le principe de l'homostimulation est la base même de l'opothérapie hépatique préconisée par Gilbert et Carnot, employée depuis avec des effets fort variables. Ce principe est encore invoqué dans l'action de nombreux autres produits endocriniens (thyroïde, capsules surrénales, etc.)

L'influence que les produits glandulaires exercent sur les autres organes est peut-être le principe le plus souvent invoqué dans le mécanisme d'action de ces médicaments. Le terme *hormone* créé par Starling à propos de la sécrétine qui en est le véritable type, a connu un succès énorme. Sa définition exacte est en général ignorée comme il arrive aux termes trop souvent employés. Une

hormone est une substance stimulante agissant sur une sécrétion, comme la sécrétine stimule la sécrétion pancréatique, par exemple. Mais le terme hormone est généralement employé actuellement dans un sens beaucoup plus large et tend à remplacer le mot *harmazone* proposé par Gley pour désigner les substances agissant sur le métabolisme, la croissance et la morphogénèse. Une troisième catégorie de ces substances est représentée par les *chalones* (Shafer) se caractérisant par une action inhibitrice à l'opposé des hormones. Mais ces trois sortes de substances sont actuellement très souvent confondues sous l'appellation commune d'hormones. Il ne semble pas que cette confusion soit nuisible à la clarté des idées, bien au contraire dans de très nombreux cas une seule substance a une action à la fois sur les sécrétions, sur la nutrition soit en inhibant, soit en activant, comme les produits ovariens, thyroïdiens, etc. Toutes ces substances ont encore une particularité commune, c'est d'agir au point de vue thérapeutique par substitution. En effet elles sont censées de suppléer à la déficience d'une glande, le produit thérapeutique étant considéré théoriquement comme son liquide de sécrétion.

Une dernière catégorie de substances de provenance endocrinienne, et la plus importante à notre avis et représentée par les *autacoïdes* (Schafer). Ce sont des produits à action pharmacodynamique, analogues aux alcaloïdes végétaux en ce que leur action ne répond pas à un rôle physiologique. Leur activité n'en est pas moins considérable et nous pouvons dire sans exagération que

les autacoïdes, comme l'adrénaline, comme l'extrait de lobe postérieure de l'hypophyse et comme la thyroxine, sont les produits endocriniens les plus précieux à cause de leur effet sûr, leur dosage exact et leur plus ou moins grande pureté chimique.

Pour nous résumer, la médication par les sécrétions internes procède par trois mécanismes principaux :

1° Par l'homostimulation ;

2° Par la substitution des hormones d'une glande insuffisante ;

3° Et enfin par un effet pharmacodynamique à la manière des médicaments chimiques.

II. — LES MÉTHODES ENDOCRINOTHÉRAPIQUES

Nous avons plusieurs façons d'utiliser les propriétés thérapeutiques des sécrétions internes, d'inégale valeur, d'inégale facilité d'application et surtout d'inégale signification biologique. Nous avons vu jusqu'ici deux procédés : l'utilisation des organes sécréteurs, qui sont censés de contenir le produit de sécrétion, et l'utilisation du produit de sécrétion même déversé dans le sang. Une troisième méthode a été proposée à une époque assez récente, la plus parfaite, la plus physiologique hors de doute, mais d'application très délicate, nous voulons parler des *greffes glandulaires*. Il est vraisemblable que la méthode des greffes entre espèces différentes arrivera un jour à un degré de perfection, et alors nous disposerons du moyen le plus parfait pour substituer

une glande neuve, véritable « pièce de rechange », à l'insuffisance ou l'absence de l'organe. En attendant, cette méthode est encore trop discutée, trop peu expérimentée pour que l'on puisse avoir une opinion sur elle.

Le procédé endocrinothérapique le plus répandu actuellement est l'opothérapie. Le mot a été créé par Landouzy pour désigner le procédé suivi par Brown-Séquard, c'est-à-dire l'emploi du suc retiré de l'organe. Peu à peu le sens du mot s'est singulièrement élargi, et actuellement on désigne sous le nom opothérapie, la médication par les produits extraits des organes dans le cas des sécrétions internes des organes endocrines. Il semble d'ailleurs que certains auteurs donnent à ce terme un sens encore plus large, tendant à envahir toute la thérapeutique endocrinienne. Nous nous en tiendrons à la définition que nous avons reproduite ci-dessus, et nous distinguerons l'opothérapie très nettement de la médication à l'aide des produits de sécrétion même recueillis dans les humeurs de l'organisme, procédé désigné par le terme chymothérapie, très rarement employé, cependant très utile (l'étude de ce procédé sera faite dans le chapitre suivant).

Nous avons suivi jusqu'à l'époque moderne l'évolution de l'opothérapie au point de vue de ses formes pharmacologiques, de ces modes de préparation successifs d'abord l'animal entier sans distinction d'organe, puis l'organe entier, enfin les extraits, les essences, les teintures, etc. Si nous insistons sur ces faits d'ordre tech-

nique qui au premier abord ne semblent pas intéresser le médecin, c'est que le mode de préparation paraît avoir une assez grande importance pour la valeur du produit.

Les principales formes pharmacologiques des produits opothérapiques actuels sont les suivantes :

1° Les poudres, qui sont essentiellement des organes desséchés dans le vide et pulvérisés. Ce sont incontestablement les produits les moins viciés et se rapprochant le plus de l'organe lui-même car leur préparation est relativement simple. Malheureusement tous les organes ne se prêtent pas à ce mode de préparation et en outre les poudres ne peuvent bien entendu être administrées que par voie buccale.

2° Les extraits aqueux se préparent par épuisement de la glande dans l'eau chloroformée. C'est une très mauvaise forme, peu active et de conservation à peu près nulle.

3° Les extraits glycérinés qui représentent le procédé originel de Brown-Séquard, sont les plus utilisés. Pour qu'ils soient conservables il est nécessaire de les stériliser par n'importe quel procédé usuel, ne détruisant pas les principes actifs.

Nous ne pouvons pas insister ici sur les divers procédés spéciaux utilisés pour l'extraction de chacun des produits glandulaires, nous soulignons seulement le fait qu'il s'agit presque toujours des procédés extrêmement complexes au sujet desquels il y a lieu de se demander *jusqu'à quel point le produit ainsi obtenu représente les éléments normaux de l'organe.*

Là se pose la question du contrôle, du dosage des produits opothérapiques, question fondamentale de toute l'endocrinothérapie. Nous disposons actuellement de multiples procédés de dosage dont la valeur semble dépendre beaucoup moins de l'exactitude du procédé lui-même que des propriétés du produit sur lequel il est appliqué. Nous distinguerons schématiquement des procédés chimiques et physiologiques. Il importe d'envisager plusieurs problèmes au point de vue de l'activité du produit en dehors du *dosage* en tant qu'opération pharmacologique. Nous savons que même les médicaments chimiques les plus simples, très exactement dosables, dont les voies d'absorption et le mode d'action sont bien connus présentent des variabilités d'effet selon les individus, nous pouvons donc supposer *a priori*, supposition d'ailleurs confirmée par l'expérience, dans quelle limite varieront les effets des produits endocriniens. En effet, même dans les cas les plus simples le dosage de ces produits complexes sera toujours approximatif, et leur destinée dans l'organisme inconnue.

Un autre point important à notre avis est le choix de l'animal qui doit fournir la glande, non point à cause de l'espèce, mais d'autres facteurs généralement négligés. En effet l'espèce animale est peu intéressante pour les propriétés des produits de sécrétions internes, car nous savons actuellement qu'aucune des véritables hormones ne présente une spécificité zoologique. Il semble au contraire que les sécrétions internes fondamentales sont identiques entre espèces parfois éloignées comme

s'il s'agissait de substances inhérentes même à la cellule vivante. Le choix de l'espèce animale joue uniquement au point de vue de la préparation industrielle des glandes, point de vue dont nous ne nous occupons pas ici. Autrement plus importants sont : *l'âge, les conditions physiologiques et pathologiques dans lesquelles se trouve l'animal au moment du prélèvement de l'organe utilisé, et la saison pendant laquelle ce prélèvement est effectué.*

Nous avons touché aux points faibles de la méthode opothérapique, mais nous n'avons pas la prétention de les avoir montrés les premiers. La nécessité d'une critique sévère s'imposait depuis fort longtemps, et cette critique fut faite par les biologistes et les médecins les plus compétents, dont l'autorité nous servira ici d'appui. « La méthode des extraits d'organe est viciée par des causes d'erreurs intrinsèques » (Gley). Ces *causes d'erreurs intrinsèques* nous venons de les voir :

a) L'extrait d'organe ne représente pas le produit normal de la sécrétion de la glande ;

b) L'extrait d'organe a une efficacité incertaine et au point de vue qualitatif, et au point de vue quantitatif, enfin ;

c) L'extrait d'organe fabriqué industriellement peut provenir des glandes n'étant pas dans les conditions nécessaires pour fournir le principe actif voulu.

La question de la non-identité du produit opothérapique avec le produit physiologique de la glande a suffisamment pénétré les esprits grâce aux travaux du pro-

fesseur Gley, et ceci est admis pour un certain nombre de produits, pour d'autres, l'accord n'est pas encore fait. Mais il faut remarquer que si cette question a une énorme importance doctrinale au point de vue physiologique, elle en a très peu, quant au côté thérapeutique qui nous occcupe ici.

Que nous importe-t-il si l'action d'un médicament répond dans l'organisme dont on l'extrait à la même fonction physiologique, pourvu que cette action soit utilisable au point de vue thérapeutique. Nous ne nous inquiétons guère de l'utilité d'un principe cardiotonique pour la Digitale ou le Strophantus, l'action des glucosides que ces plantes contiennent, n'en est pas moins réelle et importante. Aussi les critiques du professeur Gley se sont adressées d'abord aux conclusions physiologiques attribuant à une glande une sécrétion interne uniquement sur la foi de l'action de ses extraits. A cette occasion là il a fixé les conditions nécessaires pour pouvoir affirmer la sécrétion interne d'une glande. Ces postulats sont devenus classiques mais il sera cependant nécessaire de les rappeler. Pour conclure donc à l'existence d'une sécrétion interne il est nécessaire de prouver :

a) Que les cellules de l'organe s'orientent par rapport des vaisseaux jouant le rôle du canal excréteur ;

b) Que l'extrait de l'organe contient une substance spécifique chimiquement caractérisée ;

c) Et enfin que le sang veineux de l'organe possède

les mêmes propriétés chimiques et physiques que l'extrait.

L'évolution de l'endocrinologie a montré qu'on ne pouvait pas l'enfermer dans des cadres aussi rigides, aussi Gley a déclaré que si le troisième critère était pratiquement impossible à mettre en évidence on pouvait se contenter de la constatation d'un syndrome de déficit à la suite de l'extirpation de l'organe cessant par l'administration d'extrait. Qu'est-ce qu'il importe de retenir au point de vue thérapeutique de ces faits ? C'est que l'utilisation du sang veineux efférent serait le procédé idéal de l'endocrinologie, procédé malheureusement impossible à réaliser industriellement pour la presque totalité des organes endocrines. Nous reviendrons sur cette question là à propos de la chymothérapie.

Plus tard Gley s'est attaqué également au côté thérapeutique de la question. Les extraits glandulaires ne peuvent pas correspondre au produit physiologique de la glande, parce que ces extraits présentent des effets pharmacodynamiques à tout point comparables aux médicaments chimiques, parce qu'ils entraînent presque toujours le phénomène de tachyphylaxie et, enfin, à cause de la nécessité d'employer des doses énormes beaucoup plus importantes que la glande ne pourrait sécréter dans l'organisme.

Ces critiques ne peuvent bien entendu s'adresser à la totalité des produits opothérapiques, aussi est-il nécessaire de distinguer les substances passibles de cette objection.

Gley lui-même s'est adressé à l'*Adrénaline*. Nous ne nous occupons pas ici de la question de l'adrénalinémie physiologique tellement controversée. Qu'elle ait ou non un rôle physiologique l'adrénaline est le produit endocrinien le mieux connu, le plus répandu, le plus maniable. En outre, c'est une des substances les plus actives de la pharmacopée moderne, le reste a peu d'intérêt thérapeutique.

Nous pouvons dire la même chose de la *Thyroxine* beaucoup moins répandue tout au moins en France, mais que l'expérience des américains met à côté de l'adrénaline au point de vue de son activité. On pourrait calculer à une fraction de milligramme près l'élévation du métabolisme basal par une certaine dose de ce médicament. Si l'adrénaline est un produit mieux connu chimiquement depuis sa synthèse, la constitution chimique de la thyroxine est également connue.

Quant à l'*Insuline* si sa constitution chimique est encore loin d'être connue et que nous savons être un produit impur, son activité est hors de doute, est elle constitue incontestablement avec les deux précédents les trois produits les plus actifs de l'arsenal opothérapique.

L'extrait du lobe postérieur de l'*Hypophyse* est le type même des autocoïdes dont les effets thérapeutiques ne semblent pas correspondre à une fonction physiologique. Si son effet était aussi sûr que celui des produits précédents, il compterait parmi les plus actifs. Malheureusement cette activité est très variable et l'incertitude

nous oblige d'être prudent dans les doses et les indications.

Ceci nous amène à envisager la deuxième objection que nous avons formulée, la question de *l'action qualitative et quantitative incertaine des produits opothérapiques*. Au point de vue quantitatif tout se ramène à une question de dosage. Les produits de l'activité desquelles nous pouvons répondre possèdent un procédé de dosage précis. L'adrénaline en dehors des procédés chimiques, se dose par l'élévation de la pression artérielle qu'elle détermine, ou encore par son action sur l'iris de l'œil de la grenouille. La thyroxine peut être dosée d'une façon extrêmement précise par l'élévation du métabolisme basal ou encore chimiquement par l'iode qu'elle contient. L'insuline ne possède qu'un dosage physiologique par l'abaissement de la glycémie chez le lapin. Le lobe postérieur de l'hypophyse se dose également d'une façon physiologique par son action sur l'utérus. Mais on sait que l'hypophyse n'est pas seulement utilisée par son action ocytocique, et il est nullement prouvé que l'activité de ce produit sur la vasomotricité et sur la musculature bronchique soit due à la même substance que son action sur le muscle lisse utérin. Nous voyons donc là que ce n'est pas le procédé même du dosage qui importe, mais la complexité du produit. Les extraits parathyroïdiens par exemple possèdent un procédé de dosage extrêmement rigoureux, l'action de ce produit sur la calcémie, cependant ces extraits n'ont guère donné jusqu'ici preuve de leur activité constante.

Les travaux récents de Zondeck et Aschheim, de Brouha et Simonnet ont mis en évidence un procédé de dosage des produits de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse. Ce procédé a permis à Zondeck et Aschheim de contrôler l'activité des produits jusque-là employés. Or, ils ont constaté que des très nombreuses préparations de l'hypophyse antérieure utilisées en Allemagne aucune ne contenait de principe actif. Nous ne pouvons donc pas du tout parler des préparations qui ne sont pas dosables comme l'extrait testiculaire, les préparations placentaires, hépatiques, rénales, cardiaques, thymiques, etc.

Les défauts de l'opothérapie qui sont inhérents à la préparation industrielle des produits et en particulier au *choix de l'animal*, ne sont pas négligeables. Tout récemment Kendall a montré à propos de la préparation de la thyroxine, que la teneur de la glande thyroïde présentait des variations saisonnières très marquées en principe actif. La diminution hivernale pouvait aller jusqu'à 300 à 500 %. Or, ce fait n'a guère été remarqué quand on préparait les extraits totaux de corps thyroïde, et ceci nous explique comment l'action des extraits pouvait varier dans des limites extrêmement larges.

De même pour tout ce qui concerne les hormones génitales (ovaires, testicules, thyroïdes, hypophyse, etc.) chacun sait que la plupart des animaux est pour ainsi dire asexuée pendant une très grande partie de l'année, c'est-à-dire en dehors des périodes de rut. Jamais que nous sachions on n'a tenu compte de ce fait et il est aisé de comprendre que les hormones génitales ne sont pas les

mêmes et ne se trouvent pas en même quantité pendant toute l'année, d'où encore variabilité d'action et souvent action nulle où même contraire à ce que l'on désirerait atteindre. De très nombreux autres facteurs peuvent faire varier l'activité qualitative et quantitative d'une glande. L'âge, la nourriture, le climat pour ne parler que des facteurs physiologiques ? et en plus des innombrables facteurs pathologiques.

La préparation industrielle en grande série exclut même la possibilité de tenir compte de tous ces facteurs. Les agents des maisons de produits pharmaceutiques ramassent aux abattoirs les glandes sans aucune distinction et ces glandes vont servir sans contrôle préalable à la production d'extraits. Ces défauts sont du reste inhérents à la préparation industrielle et sont la rançon obligée de l'extension de tous les produits.

Les défauts intrinsèques de la méthode sont essentiellement d'ordre technique et partant susceptibles d'amélioration très rapide par perfectionnement des procédés. Il n'en est pas de même des *défauts extrinsèques*. Ceux-ci malgré qu'ils soient extérieurs à la méthode opothérapique elle-même, sont essentiellement des erreurs de principe. Ces principes erronnés sont les suivants :

a) Le produit extrait des glandes et arrivé par introduction thérapeutique dans l'organisme est identique à ce que cette glande sécrète directement dans le milieu intérieur.

b) Chaque glande a une fonction qui lui est propre

et il suffit de suppléer à cette glande pour voir la fonction viciée ou absente redevenir normale.

En un mot les défauts extrinsèques de la méthode opothératique sont dus à l'idée simpliste et essentiellement anatomique que nous nous faisions du fonctionnement et du rôle des sécrétions internes. Nous avons insisté dès le début que la bonne compréhension des sécrétions internes demande une mentalité essentiellement physiologique, n'attribuant à l'organe aucune unité fonctionnelle. La physiologie des sécrétions internes n'est pas superposable à l'anatomie des glandes endocrines.

On ne tient pas suffisamment compte du fait que les sécrétions internes sont des substances d'une complexité extrême et que le moindre changement des conditions physiologiques les détruit ou modifie leurs effets. Qui est-ce qui nous prouve qu'une substance ingérée ou injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané possède les mêmes propriétés que si elle est directement déversée dans la circulation. Bien au contraire nous savons qu'une seule substance comme l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse présente des effets variables et même contraires selon qu'elle est administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée. *Nous sommes dans l'ignorance complète de la destinée des produits endocriniens dans l'organisme.* Il est très possible que certains produits n'existent qu'à l'état potentiel dans la glande dont nous l'extrayons, et qu'il ne se transforme qu'ultérieurement en une substance active sous l'influence de certaines

conditions physiques et chimiques. Un exemple frappant des conditions particulières que nécessite l'activité d'une substance active est l'histoire des extraits pancréatiques avant la découverte de l'insuline. L'on sait que ces extraits ont été dépourvus de toute espèce d'activité car le principe actif, l'insuline se trouvait détruit par le produit de sécrétion externe de la glande.

Quant à la simplification excessive de la pathologie et de la thérapeutique endocriniennes, deux faits sont à noter particulièrement : d'une part *qu'un produit peut contenir plusieurs substances d'action différente ou même contraire*, d'autre part *qu'un même syndrome peut être sous la dépendance de plusieurs organes* nécessitant donc une thérapeutique complexe.

Un exemple de la complexité des produits est l'évolution de l'opothérapie ovarienne. La forme primitive de cette opothérapie est l'administration de la poudre d'ovaire contenant tous les constituants de la glande. Or, on n'a pas tardé à s'apercevoir que l'ovaire contenait des substances d'action différente. Dutoit, en 1919, admettait que l'ovaire sécrétait trois substances : une agissant sur la menstruation, une autre sur la nutrition et une troisième servant aux interrelations glandulaires. Actuellement d'après les travaux de Zondek, de Pierre Gley, il est démontré que rien qu'en tant que régulateur de l'ovulation et de la menstruation l'ovaire produit deux substances d'actions diamétralement opposées : la folliculine et la lutéine. L'action de la préparation classique d'ovaire ne peut donc être pas univoque et théorique-

ment on peut admettre qu'elle peut être nulle par compensation de deux actions contraires.

Il en est de même de la préparation de lobe antérieur de l'hypophyse, qui contient au moins deux hormones, l'une génitale, dosable par son action sur le cycle œstral des rongeurs, l'autre morphogénétique non dosable.

L'extrait du lobe postérieur contient également deux substances l'une ocytocique dosable comme nous l'avons vu, l'autre vasculaire qui n'est pas dosée. On pourrait ainsi multiplier les exemples : extrait total des surrénales, extrait de thymus, etc., mais l'exemple de l'ovaire est tout à fait démonstratif, et nous permet de conclure que pour qu'un produit endocrinien soit considéré comme dosé, le dosage doit s'étendre à toutes les substances que le produit renferme. Mais ceci n'est pas toujours possible et l'on voit là plus peut-être qu'ailleurs que l'opothérapie doit tendre de plus en plus vers l'utilisation de substances obtenues à l'état suffisamment pur pour que leur action soit univoque. Et là encore rien ne nous dit que les diverses activités d'une seule et même substance soit proportionnelles entre elles et il faudrait peut-être parler du dosage d'une action et non point de substances. Mais ce serait peut-être aller trop loin pour l'état actuel de la question.

Nous disons d'autre part qu'un syndrome peut être déterminé par l'atteinte de plusieurs glandes. La question est connue depuis fort longtemps et au point de vue physiologique et au point de vue pathologique, mais elle n'a peut-être pas été suffisamment envisagée au point

de vue thérapeutique. Le réseau complexe qui réunit physiologiquement les glandes dont les sécrétions concourent pour l'accomplissement d'une même fonction a été l'objet de multiples études. Le métabolisme des hydrates de carbone si important pour la pathogénie du diabète est régi par le jeu d'au-moins cinq glandes : le foie, la pancréas, les surrénales, l'hypophyse et le corps thyroïde. Les fonctions génitales dépendent en dehors des glandes génitales des deux sexes du thyroïde, de l'hypophyse, de l'épiphyse, etc.

Au point de vue pathologique la question des syndromes pluriglandulaires a été abordée pour la première fois avec beaucoup de sens critique par Claude et Gougerot en 1907. Ces auteurs ont établi la distinction importante au point de vue de la pathologie endocrine de syndrome pluriglandulaire vrai et de faux syndrome pluriglandulaire. Ces derniers se distingueraient par l'atteinte anatomique d'une seule glande qui en raison des multiples liens fonctionnels reliant les glandes entre elles, retentirait sur un certain nombre d'autres organes. Par contre les véritables syndromes pluriglandulaires relèvent de l'atteinte anatomique simultanée de plusieurs glandes. Cette distinction a sans aucun doute une grosse importance anatomo-pathologique et même clinique, mais au point de vue thérapeutique la question semble beaucoup plus complexe. D'abord la distinction entre le syndrome vrai et faux n'est pas toujours facile, ensuite nous ne savons pas s'il n'est pas plus avantageux de considérer la glande fonctionnellement altérée au même point patho-

logique que celle qui présente des lésions morphologiques. Notre ignorance pour tout ce qui concerne la pathologie des sécrétions internes est tellement grande qu'en présence d'un syndrome quelque peu complexe nous n'arrivons pas à démêler le rôle principal ou accessoire joué par telle glande. Très souvent d'ailleurs ces syndromes pluriglandulaires sont de véritables « cercles vicieux morbides » (Guillaume). Par exemple l'obésité débute peut-être comme un syndrome uniglandulaire, puis le métabolisme des graisses troublé par cette seule glande retentit sur d'autres qui du fait de l'infiltration graisseuse se trouvent automatiquement lésées. Il peut en être de même de la sénilité, qu'il s'agisse de la sénilité précoce, type du syndrome pluriglandulaire vrai de Claude et Gougerot, ou de la sélinité normale. La sclérose débute peut-être sous l'influence d'une seule glande mais elle finit par détériorer les autres. Il est classique d'opposer aux syndromes pluriglandulaires une opothérapie complexe selon les glandes atteintes. L. Lévi s'est déjà opposé à l'utilisation des extraits multiglandulaires préparés à l'avance, et il préfère procéder par tâtonnement pour trouver la composition qualitative et quantitative d'un médicament adéquate. Il nous semble que la polyopothérapie telle qu'elle est comprise aujourd'hui est aussi antiscientifique que possible et que les syndromes glandulaires complexes sont les plus mauvaises indications des préparations d'organes.

Pour nous résumer qu'elles sont finalement les *indications de l'opothérapie* telle que nous l'avons définie plus haut ?

Tout d'abord *quelles sont les conditions auxquelles doit obéir un produit opothérapique* pour pouvoir être utilisé sans risques et avec des chances de succès ?

a) Un bon produit opothérapique doit avoir une activité connue, identique ou non à l'action physiologique de la glande dont on l'extrait ;

b) Il doit être dosable rigoureusement et le dosage doit se porter sur tous les principes actifs contenus dans la préparation.

Un tel produit est applicable dans les cas suivants :

a) Contre un symptôme que les propriétés de la substance sont susceptibles de combattre (action symptomatique).

b) Pour suppléer à l'insuffisance ou à l'absence d'*une* glande (action substitutive).

Nous verrons dans ce qui suit qu'en l'absence de ces conditions on peut parfois substituer à l'opothérapie un autre procédé.

CHAPITRE III

L'ENDOCRINOTHÉRAPIE PAR LES HUMEURS ANIMALES

Claude Bernard définissait les glandes à sécrétion interne en disant qu'elles déversaient le produit de leur sécrétion dans le milieu intérieur. Brown-Séquard et d'Arsonval disent que les sécrétions internes « pénétrent dans le sang et viennent *par l'intermédiaire de ce liquide* influencer les autres cellules des éléments anatomiques de l'organisme ».

Il était tout naturel qu'on essaie d'utiliser les propriétés thérapeutiques des humeurs de l'organisme, d'y capter pour ainsi dire les produits de sécrétions internes. Nous avons vu d'autre part que le sang et même le sérum font depuis longtemps partie de la pharmacopée.

Les procédés de la chymothérapie sont multiples : administration du sang total par voie bucal ou par transfusion sanguine, et sérothérapie par voie digestive, sous-cutanée ou intraveineuse. Mais en dehors de ces deux procédés, les seuls employés jusqu'ici, d'autres

sont théoriquement possibles : utilisation des propriétés thérapeutiques de l'urine, du liquide céphalo-rachidien, du lait, etc. L'on sait actuellement que les urines de femme enceinte renferment une très grande quantité d'hormone hypophysaire, et que cette même hormone se retrouve dans le liquide céphalorachidien. Mais nous nous rendons parfaitement compte de la difficulté de mettre ces procédés en pratique et nous les mentionnons uniquement à titre d'indications.

C'est donc le sang et le sérum qui sont les seuls liquides organiques susceptibles d'une application thérapeutique pratique.

Le sang ou le sérum normal possède des propriétés thérapeutiques extrêmement nombreuses. Nous n'insistons que sur celles qui semblent être dues à la présence de produits de sécrétions internes. On sait actuellement que la *transfusion* de sang n'a pas uniquement une action par suppléance des organes figurés, elle stimule l'hématopoïèse et d'une façon générale les sécrétions internes.

Le *sérum d'un animal normal* montre des propriétés toniques, cytopoïétiques, cicatrisantes et antitoxiques. Ces propriétés semblent être dues à la présence d'hormones dans cette humeur qui est censée de les contenir toutes. Cette sérothérapie pour ainsi dire « omnibus » a évidemment des inconvénients. Son activité est restreinte car les hormones qui y sont contenues se trouvent déjà diluées, et le seront davantage quand ils arriveront dans la circulation du malade. Cette sérothérapie n'a

pas d'indications spéciales sinon les déficiences de l'état général susceptibles d'amélioration par stimulation des sécrétions internes. Une autre objection, c'est que le sérum est loin d'être absolument inoffensif. La toxicité du sérum et en particulier celui des bovidés est une notion classique confirmée récemment par Busquet qui a soigneusement analysé les facteurs de cette toxicité. Il conclut que la voie digestive élimine complètement tous les éléments toxiques, c'est donc le mode d'administration de choix de ces médicaments. Pour empêcher que les principes actifs ne soient détruits par les ferments digestifs il faut administrer le sérum à jeun.

Pour activer certaines propriétés des sérums, on peut choisir des animaux selon les conditions physiologiques où ils se trouvent. Ainsi on a publié des succès dans la thérapeutique infantile par le sérum de bovidés jeunes. Mme Pouchet-Souffland a obtenu des améliorations importantes chez les enfants rachitiques, athrepsiques et débilités. En plus elle aurait obtenu une forte diminution des suppurations froides, voire même la fermeture de la fistule. Si on considère l'influence de l'état général sur la tuberculose ces essais sont encourageants.

Le *sérum activé de taureau* semble avoir des propriétés plus en rapport avec les sécrétions internes. Busquet a réussi la masculinisation de vieux coqs et de chapons en administrant des petites doses de sérum par la voie buccale. Ce sérum a été activé selon le principe de Carrel en injectant pendant quelques temps du sérum de vieil animal au taureau donneur du sérum actif.

« On trouve dans ces expériences la première preuve décisive de la possibilité de traiter efficacement un individu en état de déficit endocrinien par le sérum d'un individu normal ».

Par la suite on a expérimenté le *sérum de génisse activé*, car il ne semble pas que les hormones auxquelles le sérum doit son activité aient une spécificité sexuelle (Gley). Levassort a publié des résultats remarquables de ce sérum dans les troubles consécutifs à la ménopause naturelle ou chirurgicale. Il est très difficile d'apprécier les résultats dans ces cas là car il s'agit de manifestations purement subjectives. En tout cas on constaterait une diminution notable des troubles, une amélioration manifeste de l'état général, parfois un retour passager des règles. Chez l'homme l'auteur a rencontré 20 à 25 % d'insuccès, mais dans les 3/4 des cas l'effet était remarquable non seulement au point de vue génital, mais aussi pour ce qui concerne l'activité générale, physique et intellectuelle.

Il semble logique de supposer que le *sérum des animaux en gestation* renferme une quantité encore plus notable de hormones génitales, des essais en cours avec ce produit nous dirons si cette supposition est bien fondée ou non.

Tous ces produits sous leurs formes thérapeutiques tout au moins ont une indication précise, justement dans les cas où l'opothérapie n'est pas applicable, c'est-à-dire les syndromes pluriglandulaires. Nous savons que ces sérums thérapeutiques totaux, ou l' « Hormonothé-

rapie totale » (Dartigue), a été employé avec succès dans les cachexies infantiles que l'on peut à bon droit attribuer à une déchéance pluriglandulaire et dans l'involution sénile où le déficit des glandes génitales entraîne rapidement une déficience glandulaire générale.

Les procédés thérapeutiques humoraux peuvent présenter des effets plus équivoques. Nous rappelons par analogie les sérothérapies antiinfectieuses et antitoxiques qui forment aujourd'hui une branche spéciale de la thérapeutique.

Le procédé idéal pour utiliser la propriété endocrinienne des humeurs serait de recueillir le produit de sécrétion dans la veine efférente de la glande, mais il est pratiquement impossible d'avoir recours à ce moyen.

La sérothérapie endocrinienne repose d'une part sur le principe des propriétés défensives du sérum, d'autre part sur les antagonismes glandulaires.

Il est inutile d'insister sur les *sérums hématopoïètiques* extrêmement répandus aujourd'hui sous le nom d'hémostyl, d'anthéma, etc. Ils proviennent d'animaux saignés en série, dans les humeurs desquels se développe une hormone hématopoïètique. L'activité de ces sérums est très marquée et ils pourraient provoquer une poyglogulie. Sur le même principe repose l'emploi des sérums cytopoïètiques proposés par Carnot utilisant la propriété régénérative du sérum des animaux qui ont subi la résection partielle d'un viscère : foie, rein par exemple.

Inversement le sérum contient des principes cytolytiques chez les animaux qui reçoivent des injections de

certains tissus. On a proposé ainsi des sérums hémolytiques, des sérums myelotoxiques, hépatotoxiques, néphrotoxiques, thyrotoxiques, etc. Le traitement endocrinien des cancers reposerait également sur ce principe. Il faut remarquer que cette méthode jusqu'ici n'a donné des résultats que pour l'hématopoïèse. Il semble d'ailleurs que les propriétés défensives du sérum n'ont pas une spécificité tissulaire et que les anticorps sont dirigés contre l'invasion d'éléments étrangers à l'organisme. On comprend donc que la méthode n'ait guère donné preuve d'efficacité jusqu'ici.

Il n'en est pas de même pour ce qui concerne la méthode tirant profit de certaines propriétés pathologiques du sérum. Au premier rang des procédés basés sur cette méthode il faut mentionner l'éthyro-chymothérapie. Nous englobons sous ce nom toutes les méthodes qui utilisent les humeurs des animaux thyroïdectomisés. Le point de départ est l'expérience de Burghart et Blumenthal, en 1897, sur l'action favorable du sérum de myxœdémateux sur la maladie de Basedow, et les travaux analogues de G. Ballet et Enriquez. Les formes thérapeutiques utilisées sont : le lait de chèvre, le sérum de mouton (Moebius), sang de cheval (Hallion et Carrion) éthyroïdés. Sainton a publié au Congrès de Médecine de 1907, les résultats de la méthode d'après une vaste enquête internationale. Sa statistique enregistre 80 % d'amélioration, 10 % d'insuccès ou aggravations, et 10 % de guérisons. En 1918, Mayor de Genève, déclare

que seule l'éthyrothérapie donne des résultats satisfaisants de tous les traitements médicaux.

D'une façon générale nous croyons que dans les hyperfonctionnements glandulaires, seule la chymothérapie peut donner des résultats à l'aide des humeurs d'animaux privés de la glande en cause. La méthode est susceptible donc d'un grand développement en l'appliquant à l'acromégalie aux hyperfonctionnements surrénaliens, etc.

Sur le même principe reposent les tentatives de thérapeutique de l'obésité proposés par Carnot et Terris. Le *sérum des animaux inanitiés* possèderait une action sur le métabolisme des graisses. Inversement le sérum des animaux engraissés serait actif contre l'amaigrissement.

Le plasma embryonnaire possèderait d'après Carrel, des propriétés dont les humeurs des animaux adultes sont dépourvues. L'action des *tréphones*, nom qu'a donné Carrel, aux substances hypothétiques vectrices de ces propriétés a été démontré par les cultures de tissus qui ne poussent qu'en présence d'humeur embryonnaire.

Au cours de cette rapide énumération nous avons vu que la chymothérapie comprend des produits d'une activité très inégale. Par définition ce sont des produits complexes pour lesquels il ne peut s'agir de dosage. Quels sont ceux que semblent répondre à un but et qui pourraient remplacer avantageusement les produits opothérapiques ?

Une indication formelle est représentée par ces *syn-*

dromes complexes probablement pluriglandulaires qui sont : les cachexies infantiles, les retards de développement d'origine inconnue, la sénilité pathologique et physiologique, l'obésité, et peut-être certaines convalescences traînantes où la maladie a pu toucher aux organes endocrines.

Une indication générale de la chymothérapie par humeurs d'animaux préparés semblent être *l'hyperfonctionnement glandulaire* contre lequel l'opothérapie est impuissante. Jusqu'ici le seul exemple de ce procédé est l'éthyrothérapie.

L'action des humeurs est également indiquée quand on s'attaque non point à l'affection d'une glande mais à une *fonction*. L'exemple de cette méthode est la sérothérapie hématopoïètique

En tout cas si la chymothérapie est inférieure à l'opothérapie de nombreux points de vue, elle n'en conserve pas moins ses indications jusqu'à ce que les progrès de la thérapeutique endocrinienne ne viennent remplacer ces produits d'activité incertaine par des substances actives, purifiées et facilement maniables.

CONCLUSIONS

1° La médication à l'aide des organes et des humeurs animaux remonte à l'origine de la médecine. Elle repose d'abord sur des principes mystiques, puis empiriques. Malgré leur emploi thérapeutique très ancien, les sécrétions internes n'ont été soupçonnées qu'au XVII[e] siècle et leur connaissance ne date que de CLAUDE BERNARD et de BROWN-SÉQUARD.

2° L'endocrinothérapie moderne a été créée par BROWN-SÉQUARD, et dès son début ses bases scientifiques étaient peu solides. Pendant toute son évolution elle semble conserver encore un fond d'empirisme, vestige de l'organothérapie des anciens.

3° L'opothérapie véritablement scientifique n'est possible qu'avec des produits isolés à l'état suffisamment pur, à activité connue, et dosables par des moyens précis. Le dosage doit s'étendre, pour les produits renfermant plusieurs principes actifs, à tous ces principes. L'opothérapie ne semble applicable qu'aux syndromes uniglandulaires est aux syndromes non endocriniens,

mais profitant de l'action symptomatique, pharmacodynamique de certaines substances d'origine glandulaire (p. ex. adrénaline).

4° La chymothérapie peut dans une certaine mesure et provisoirement combler les lacunes de l'opothérapie. Les humeurs animales peuvent être employées dans les syndromes pluriglandulaires, dans les hyperfonctionnements endocriniens et dans certains cas où l'opothérapie est encore inapplicable (hématopoïèse).

BIBLIOGRAPHIE

Albert le Grand. — *Liber secretorum de virtutibus herborum, lapidum et animalium* (1280).

— *De virtute animalium.*

Avicenne. — *Le canon de la Médecine.*

Barrier. — *L'opothérapie des Anciens* (Thèse de Paris, 1903).

Claude Bernard. — *Leçons de physiologie expérimentale* (1855).

— *Progrès et marche de la physiologie générale en France* (1867).

— *Leçons sur les liquides de l'organisme* (1867).

Théophile de Bordeu. — *Recherches anatomiques sur les glandes* (1751).

Brown-Séquard. — *Communication à l'Académie des Sciences* (1er juin 1889).

Brown-Séquard et d'Arsonval. — *Arch. de Physiologie* (1891).

Busquet. — Comm. Société de Biologie (26 nov. 1927).

— Comm. de Biologie (15 déc. 1928).

— *Progrès Médical* (30 nov. 1929).

Carnot. — *Les orientations récentes de l'opothérapie.* Paris Médical (4 déc. 1926).

— *Les progrès récents de l'opothérapie* (Paris 1928).

— *Activité cytopoïètique du sérum* (Soc. Biol., 3 nov. 1906).

Carnot et Mlle Deflandre. — C. R. Acad. des Sciences (27 août 1906).

Carrel et Ebeling. — Soc. Biol. (1924, p. 170).

— Soc. Biol. (1926, p. 1.014).

Carrel et Baker — Soc. Biol. (1925, p. 79).

— Soc. Biol. (1926, p. 958).

Carrion. — *Glandes Endocrines In Traité de* Sergent.

Guy de Chauliac. — *Chirurgia Magna* (1370).

Joseph du Chesne de la Violette (Quercetanus). — *Pharmacopée des dogmatiques réformée* (1624).

Claude et Gougerot. — Comptes rendus de la Soc. Biol. (déc. 1907).

— *J. de Phys. et de Path. gén.* (mai 1908).

— *Revue de Médecine* (oct. et nov. 1908).

— *Gazette des Hôpitaux* (16, 18, 25 mai 1912) (revue gén.).

Ettmuller. — *Opera omnia* (1702).

Falta. — *Die Erkrankungen der Blutdrusen* (Berlin, 1928).

J. Fernel. — *Thérapeutique* (1558).

Gley. — *Conception et classification physiologique des glandes* (Revue Scientifique, 1er juillet 1893).

— *Exposé des données expérimentales sur les corrélations fonctionnelles chez les animaux* (L'année biologique, 1897 I, 313-330).

— *Relations entre les organes à sécrétions internes et les troubles de ces sécrétions* (Rapp. au XVIIe Congrès, internat. de Médecine, Londres 1913).

— *Senescence et glandes endocrines* (Bull. Acad. Méd., 14 mars 1922).

— *Les étapes de l'endocrinologie et son état actuel* (Revue gén. des Sciences, 30 nov. 1922).

— *Quatre leçons sur les sécrétions internes* (1922).

— *Origines et progrès de l'endocrinologie* (Revue fr. d'endocr. 1923, n° 1).

— *Les sécrétions internes* (Paris, 1925).

— *Les grands problèmes de l'endocrinologie* (Paris, 1926).

Hallion. — *Les hormones* (Presse Médicale, 1912).

— Recueils Hippocratiques (trad. Littré, 1853).

Joubert. — *Pharmacopée* (1581).

Guy Laroche. — *L'opothérapie* (Paris, 1928).

L. Lévi. — *Opothérapie endocrinienne* (Paris).

Lemonnier. — *L'opothérapie ovarienne* (Monde Médical, févr. 1924).

Levassort. — Soc. Méd. (Paris, 9 déc. 1928).

Libavius Anreas. — *Examen philosophiæ novæ quæ abrogandæ opponitur* (1615).

Liébault. — *Secrets de médecine et de philosophie* (1573).

Masson. — Thèse de Genève (1918).

Matthioli. — *Commentaires de* Dioscoride (tr. fr. 1581).

Et. May et Layani. — Soc. Méd. des Hôp. (22 fév. 1929).

Mésué l'Ancien. — *Selecta artis medici* (Venise 1581.)

Nic. de Myrepse. — *De compositione medicamentorum* (1222).

Paracelse. — *Opera medico-chirurgica* (1527).

Parisot et Richard. — *Traité d'endocrinologie.*

Pellegrin. — *Médicaments d'origine animale sous Louis XIV.*

Perrin et Hanns. — *Les sécrétions internes.*

Pline. — *Histoire naturelle.*

Porak. — *Pharmacodynamie humaine et opothérapie* (Monde Méd., 15 juillet 1929).

Mme Pouchet-Souffland. — Acad. Méd. (28 mai 1929).

Rivage. — *Les origines de l'opothérapie* (Rouen 1907).

Rouvière. — *Nouveau cours de médecine* (1669).

Sainton. — Rapport au Congrès de Médecine (1907).

Scheffler. — *L'opothérapie clinique en 20 leçons* (Paris, 1930).

Shroder. — *Pharmacopée* (Lyon, 1698).

Swale Vincent. — *Internal secretions and the ductless glands* (London, 1912).

Van Helmont. — *Pharmacopée* (Amsterdam, 1655).

Willis. — *De fermentatione* (Londres, 1659).

IMPRIMERIE
A. OLIVIER
- FALAISE -